
Sp. zn. sukls425078/2018
a k sp. zn. sukls61666/2018, sukls62585/2018

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Combair Nexthaler 100 mikrogramů/6 mikrogramů/dávka prášek k inhalaci

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna odměřená dávka 10 mg prášku k inhalaci obsahuje:
beclometasoni dipropionas 100 mikrogramů, formoteroli fumaras dihydricus 6 mikrogramů.
To odpovídá podané dávce (z dávkovače) beclometasoni dipropionas 81,9 mikrogramů a formoteroli fumaras dihydricus 5,0 mikrogramů

Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna odměřená dávka obsahuje 9,9 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek k inhalaci.

Vícedávkový inhalátor obsahuje bílý nebo téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

ASTMA

Combair Nexthaler je indikován pro pravidelnou udržovací léčbu astmatu, kde je vhodná kombinace léků (inhalačního kortikosteroidu a β_2 -mimetika s dlouhodobým účinkem):

- u pacientů, kde léčba inhalačními kortikosteroidy a β_2 -agonisty s rychlým účinkem podle potřeby nedosáhla dostatečné kontroly,
- u pacientů, kteří jsou adekvátně léčeni jak inhalačními kortikosteroidy, tak β_2 -agonisty s dlouhodobým účinkem.

Combair Nexthaler je indikován u dospělých pacientů.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Symptomatická léčba pacientů s těžkou chronickou obstrukční plicní nemocí ($FEV_1 < 50\%$ předpokládané normální hodnoty) s anamnézou opakujících se exacerbací, kteří mají významné příznaky navzdory pravidelné léčbě dlouhodobě působícími bronchodilatátory.

4.2 Dávkování a způsob podání

COMBAIR NEXTHALER JE URČEN K INHALAČNÍMU POUŽITÍ.

ASTMA

Combair Nexthaler není určen k počáteční léčbě astmatu. Dávkování přípravku Combair Nexthaler je individuální a má být upraveno podle závažnosti onemocnění. To by mělo platit nejen při zahájení kombinované léčby, ale také při každé úpravě dávky. Pokud pacient vyžaduje jinou kombinaci dávek, než je dostupná v kombinovaném inhalátoru, je nutné předepsat požadované dávky β_2 -agonistů a/nebo kortikosteroidů v samostatných inhalátorech.

Vzhledem k distribuci extrémně malých (extra fine) částic je nutná úprava dávkování při převádění pacientů na inhalační prášek Combair Nexthaler z lékové formy, která neobsahuje tyto velmi malé částice. Při přechodu z předchozí léčby je třeba vzít v úvahu, že doporučená celková denní dávka beklometasonu dipropionátu u přípravku Combair Nexthaler je nižší, než je současná celková denní dávka beklometasonu dipropionátu u produktů bez velmi malých částic, a dávka má být upravena podle individuálních potřeb pacienta. Nicméně pacienti převádění na prášek k inhalaci Combair Nexthaler z inhalačního roztoku v tlakovém obalu **Combair Nexthaler** nepotřebují úpravu dávky.

Existují dva léčebné postupy:

A. Udržovací léčba: Combair Nexthaler se používá jako pravidelná léčba se samostatným rychle účinkujícím bronchodilatátorem, používaným dle aktuálních potřeb.

B. Udržovací léčba a úlevová léčba: Přípravek Combair Nexthaler se používá jako pravidelná udržovací léčba a úlevová léčba dle potřeby na příznaky astmatu

A. Udržovací léčba:

Pacientům je potřebné zdůraznit, že je třeba vždy mít k dispozici samostatný rychle účinkující bronchodilatátor pro potřeby případného akutního podání.

Doporučené dávkování pro dospělé ve věku 18 let a starší

1 nebo 2 inhalace dvakrát denně.

Maximální denní dávka jsou 4 inhalace denně.

B. Udržovací a úlevová léčba

Pacienti užívají denní udržovací dávku přípravku Combair Nexthaler a kromě toho užívají přípravek Combair Nexthaler dle potřeb k léčbě příznaků astmatu. Pacientům je potřebné zdůraznit, že je třeba vždy mít přípravek Combair Nexthaler k dispozici pro akutní použití.

Udržovací a úlevovou léčbu přípravkem Combair Nexthaler je zvláště vhodné zvážit u pacientů s následujícími stavy:

- ne zcela kontrolované astma a potřeba úlevové léčby
- exacerbace astmatu v minulosti vyžadující léčebnou intervenci

U pacientů často užívajících vysoký počet inhalací přípravku Combair Nexthaler dle potřeby je nutné pečlivé sledování nežádoucích účinků souvisejících s dávkou.

Doporučené dávkování pro dospělé ve věku 18 let a starší:

Doporučená udržovací dávka je 1 inhalace dvakrát denně (jedna inhalace ráno a jedna inhalace večer).

Při zhoršení by měl pacient inhalovat další 1 dávku dle potřeby. Pokud symptomy přetrvávají i po několika minutách po podání, je třeba inhalovat další dávku.

Maximálně lze inhalovat 8 dávek denně.

Pacienti, kteří užívají přípravek jako úlevový lék v průběhu dne často, by měli být poučeni, že v tomto případě je nutné, aby vyhledali ošetřujícího lékaře. Lékař by měl zhodnotit stávající léčbu astmatu a znovu nastavit udržovací léčbu.

Doporučené dávkování pro děti a dospívající mladší 18 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Combair Nexthaler u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné údaje u dětí mladších 11 let. Aktuálně dostupné údaje u dospívajících ve věku 12 až 17 let jsou shrnuty v bodech 4.8 a 5.1, nejedná se však o doporučení ohledně dávkování.

Pacienti musí být pravidelně kontrolováni lékařem, zda dávkování přípravku Combair Nexthaler zůstává optimální. Dávkování je povoleno upravit pouze na lékařské doporučení. Dávku je třeba titrovat na nejnižší dávku, při které se zachová účinná kontrola příznaků. Pokud je kontrola příznaků zajištěna při nejnižší doporučené dávce, další krok může zahrnovat použití samotného inhalačního kortikosteroidu.

Pacienty je nutné upozornit, aby užívali Combair Nexthaler každý den, a to i v případě, že jsou asymptomaticí.

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

Doporučené dávkování pro dospělé ve věku 18 let a starší

2 inhalace dvakrát denně.

Zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů není nutné upravovat dávkování.

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Combair Nexthaler u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin (viz bod 5.2).

Způsob podání

Nexthaler je vdechem ovládaný inhalátor. U pacientů se středně těžkým až těžkým astmatem a CHOPN se prokázalo, že jsou schopni vytvořit dostatečný nádech na uvolnění dávky ze systému Nexthaler (viz bod 5.1). Uvolněná dávka z přípravku Combair Nexthaler není závislá na rozmezí inspiračního průtoku, kterého je schopna tato skupina pacientů dosáhnout přes inhalátor.

Aby byla léčba úspěšná, je nezbytné správné použití inhalátoru Nexthaler. Pacienta je nutné poučit, aby si pozorně přečetl příbalovou informaci a postupoval podle pokynů k použití, jak jsou uvedeny v příbalové informaci. Pro potřebu předepisujícího lékaře jsou tyto pokyny uvedeny níže.

Počet dávek uvedených v okénku pod krytem se nesníží uzavřením krytu, pokud pacient neinhaľoval přes inhalátor.

Pacienta je nutné poučit, aby otvíral kryt inhalátoru pouze v případě potřeby. V případě, že pacient otevřel inhalátor, ale neprovedl inhalaci a kryt uzavřel, dávka se vrátí zpět do zásobníku prášku v inhalátoru; další dávku lze bezpečně inhalovat.

Po inhalaci si pacienti musí vypláchnout ústa vodou, vykloktat si vodou nebo si vyčistit zuby (viz bod 4.4).

NÁVOD K POUŽITÍ INHALÁTORU NEXTHALER

Combair Nexthaler je k dispozici ve dvou velikostech inhalátoru:

- inhalátor poskytující 120 inhalací
- inhalátor poskytující 180 inhalací

A. Obsah balení

Informace o obsahu balení viz bod 6.5.

Pokud obsah balení neodpovídá údajům uvedeným v bodu 6.5, vraťte inhalátor osobě, která Vám jej vydala a poříd'te si nový.

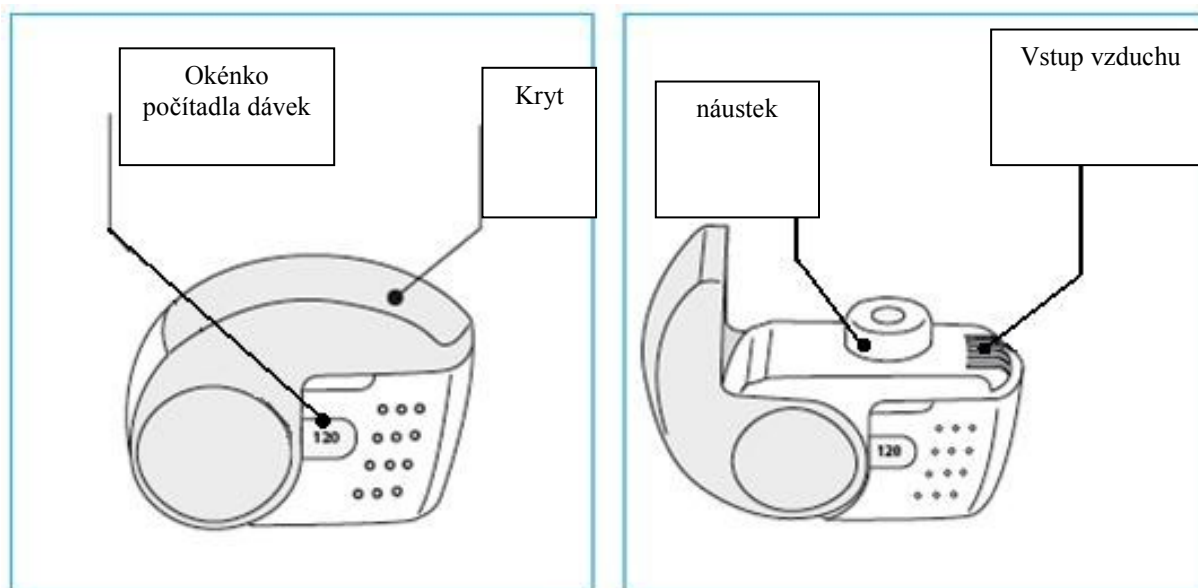
B. Zvláštní upozornění a bezpečnostní opatření

- **Nevytahujte** inhalátor z foliového sáčku, pokud jej nechcete ihned použít.
- Svůj inhalátor používejte výhradně podle pokynů.
- Ponechte kryt uzavřený, dokud nebudete potřebovat další dávku z inhalátoru.
- Když inhalátor nepoužíváte, uchovávejte jej na čistém a suchém místě.
- **Nesnažte** se z žádného důvodu inhalátor Nexthaler rozebírat.

C. Hlavní součásti inhalátoru Nexthaler

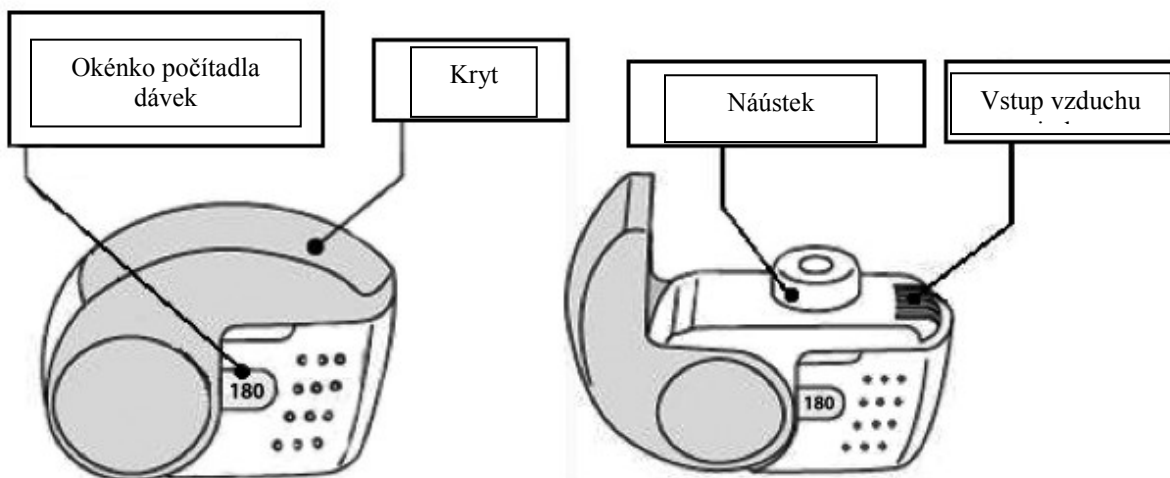
120

Při použití inhalátoru poskytujícího 120 inhalací



180

Při použití inhalátoru poskytujícího 180 inhalací



Užití dávky z inhalátoru Nexthaler vyžaduje pouze tři jednoduché kroky: otevřít, inhalovat, zavřít.

D. Před použitím nového inhalátoru Nexthaler

1. Otevřete foliový sáček a vyjměte inhalátor.

- **Nepoužívejte** inhalátor, pokud foliový sáček není uzavřený nebo je poškozený – vraťte jej osobě, která Vám jej vydala, a pořiďte si nový.

2. Zkontrolujte inhalátor.

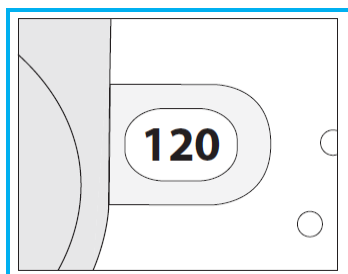
- Pokud se inhalátor zdá být rozbitý nebo poškozený, vraťte jej osobě, která Vám jej vydala, a pořiďte si nový.

3. Zkontrolujte okénko počítadla dávek. Pokud je inhalátor zcela nový, bude v okénku počítadla dávek uvedena hodnota „120 nebo 180“.

- **Nepoužívejte** nový inhalátor, pokud je uvedeno číslo nižší než „120 nebo 180“ – vraťte jej osobě, která Vám jej vydala, a pořiďte si nový.

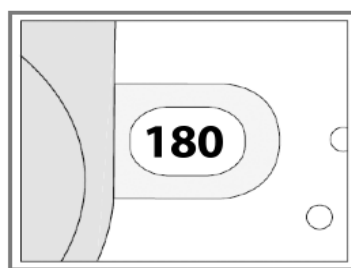
120

Při použití inhalátoru poskytujícího 120 inhalací



180

Při použití inhalátoru poskytujícího 180 inhalací



E. Použití inhalátoru Nexthaler

- Pokud si nejste jistý(á), jestli správně dostáváte dávku, poraďte se s lékárníkem nebo lékařem.
- Pokud si nejste jistý(á), jestli po jedné inhalaci pokleslo číslo na počítadlu dávek, počkejte na další plánovanou dávku a užíjte ji jako normálně. Neužívejte dávku navíc.

E.1. Otevřít

1. Pevně uchopte inhalátor ve vzpřímené poloze.

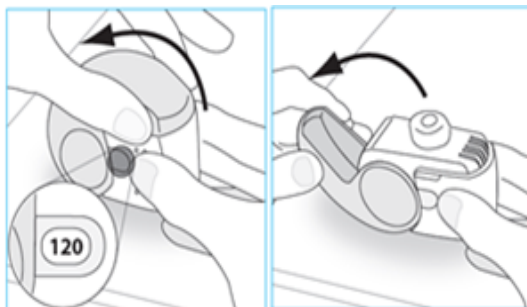
2. Zkontrolujte počet zbývajících dávek: jakékoli číslo v rozmezí "1" a "120 nebo 180" znamená, že zbývají nějaké další dávky.

- Pokud se v okně počítadla dávky zobrazí "0", nezbývají žádné dávky - zlikvidujte inhalátor a pořiďte si nový.

3. Zcela otevřete kryt.

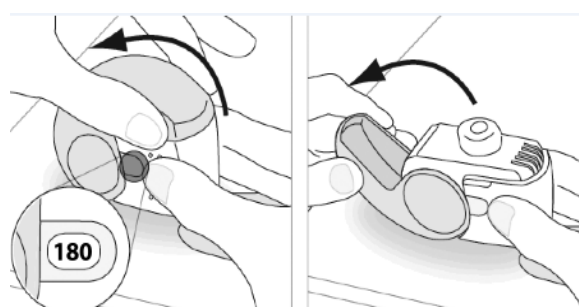
120

Při použití inhalátoru poskytujícího 120 inhalací



180

Při použití inhalátoru poskytujícího 180 inhalací



4. Před inhalací vydýchněte, jak nejvíce to půjde.

- Nevydechujte přes inhalátor.

E.2. Inhalovat

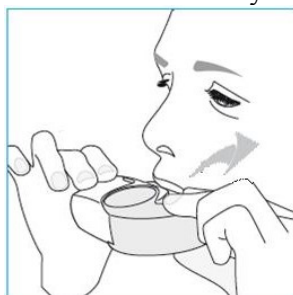
Kdykoli to bude možné, při inhalaci sed'te vzpřímeně nebo stůjte.

1. Zvedněte inhalátor, přiložte si jej k ústům a obemkněte náustek rty.

- Nezakrývejte vstup vzduchu, když budete držet inhalátor.
- Nevydechujte přes vstup vzduchu.

2. Rychle a zhluboka se nadechněte ústy.

- Při užívání dávky si můžete všimnout určité chuti.
- Když užijete dávku, můžete slyšet nebo pocítit cvaknutí.
- Neinhalujte přes nos.
- Neoddalujte inhalátor během inhalace od svých rtů.



3. Sejměte inhalátor z úst.

4. Zadržte dech na 5 až 10 sekund nebo co nejdéle to bude možné.

5. Pomalu vydechněte.

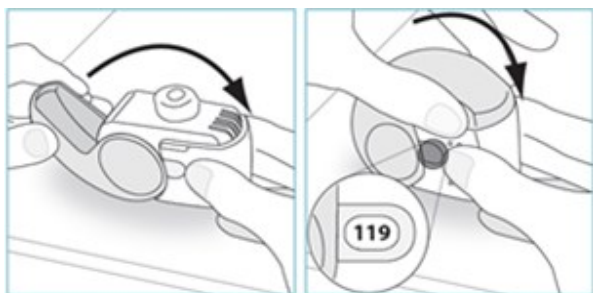
- Nevydechujte přes inhalátor.

E.3. Zavřít

1. Přesuňte inhalátor zpět do vzpřímené polohy a zcela zavřete kryt.
2. Zkontrolujte, že počítadlo dávek ukazuje číslo o jedno nižší než před inhalací.

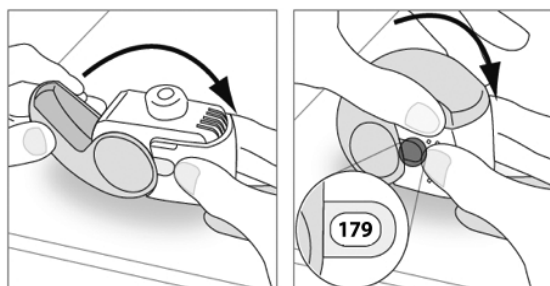
120

Při použití inhalátoru poskytujícího 120 inhalací



180

Při použití inhalátoru poskytujícího 180 inhalací



3. Pokud je třeba užít další dávku, zopakujte kroky E.1 až E.3.

F. Čištění

- Za normálních okolností není nutné inhalátor čistit.
- V případě potřeby můžete inhalátor po použití vyčistit suchým hadříkem nebo papírovým kapesníkem.
 - **Nečistěte** inhalátor vodou ani jinými tekutinami. Uchovávejte jej v suchu.

G. Uchovávání a likvidace

Informace o podmínkách uchovávání a pokynech k likvidaci viz body 6.4 a 6.6.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost na beklometason-dipropionát, formoterol-fumarát nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při ukončení léčby se doporučuje dávkování snižovat postupně, léčba se nesmí náhle ukončit.

Při léčbě astmatu se musí dodržovat postupné kroky na základě klinické odpovědi pacienta a funkčních vyšetření plic.

Pokud se pacient domnívá, že je léčba neúčinná, musí vyhledat lékaře. Zvýšené použití záchranných bronchodilátorů ukazuje na zhoršení kontroly astmatu a vyžaduje přehodnocení léčby astmatu. Náhlé a progresivní zhoršení kontroly astmatu může ohrožovat život a pacient se musí okamžitě podrobit

lékařskému vyšetření. Je třeba zvážit potřebu zvýšit dávky kortikosteroidů, buď inhalační, nebo perorální léčbou, nebo v případě podezření na infekci přidat do léčby antibiotika.

U pacientů nesmí být zahájena léčba inhalátorem Combair Nexthaler během exacerbace nebo při výrazném či akutním zhoršení astmatu. Během léčby inhalátorem Combair Nexthaler se mohou vyskytnout závažné, s astmatem spojené nežádoucí účinky a exacerbace. Pacienty je třeba upozornit, aby pokračovali v léčbě, ale vyhledali lékařskou pomoc, pokud příznaky astmatu neustoupí nebo se při léčbě přípravkem Combair Nexthaler zhorší.

Podobně jako u jiných inhalačních terapií se může po podání dávky vyskytnout paradoxní bronchospasmus projevující se okamžitým zvýšením sípání, kašlem a dyspnoí. Takový stav je nutné okamžitě léčit inhalačním bronchodilatátorem s rychlým účinkem. Léčba inhalátorem Combair Nexthaler se má okamžitě přerušit, stav pacienta přehodnotit a podle potřeby se má podat alternativní léčba.

Combair Nexthaler není určen k úvodní léčbě astmatu.

Pacientům je třeba doporučit, aby měli vždy k dispozici svůj rychle účinkující bronchodilatátor k léčbě akutních záchvatů astmatu, a to buď Combair Nexthaler (u pacientů používajících přípravek Combair Nexthaler jako udržovací a úlevovou léčbu), nebo samostatný rychle účinkující bronchodilatátor (u pacientů užívajících přípravek Combair Nexthaler pouze jako udržovací léčbu).

Pacienty je nutné upozornit, aby užívali Combair Nexthaler každý den podle předpisu, a to i v případě, že jsou asymptomatictí. Úlevovou aplikaci přípravku Combair Nexthaler je třeba užívat k léčbě příznaků astmatu, není však určena k běžnému profylaktickému použití, např. před cvičením. V takové indikaci je vhodné zvážit použití samostatného rychle účinkujícího bronchodilatátoru.

Po dosažení kompenzace příznaků astmatu lze zvážit postupné snížení dávky přípravku Combair Nexthaler. Pravidelné kontroly pacientů při snižování dávky léčby jsou velice důležité. Používejte nejnižší účinnou dávku přípravku Combair Nexthaler (viz bod 4.2).

Pneumonie u pacientů s CHOPN

U pacientů s CHOPN používajících inhalační kortikosteroidy došlo ke zvýšení incidence pneumonie, včetně pneumonie vyžadující hospitalizaci. Existují určité důkazy pro zvýšené riziko pneumonie se zvyšující se dávkou steroidů, výsledky různých klinických hodnocení však nejsou přesvědčivé.

Žádné jednoznačně klinicky prokázané rozdíly ve výši rizika pneumonie mezi jednotlivými inhalačními kortikosteroidy neexistují.

Lékaři by měli pečlivě sledovat případný rozvoj pneumonie u pacientů s CHOPN, jelikož se klinické známky takových infekcí překrývají s příznaky exacerbací CHOPN.

Rizikové faktory pneumonie u pacientů s CHOPN zahrnují kouření v současnosti, vyšší věk, nižší body mass index (BMI) a závažnější CHOPN.

Mohou se rozvinout systémové účinky inhalačních kortikosteroidů, hlavně u vysokých dávek předepisovaných po delší dobu. Tyto účinky jsou výrazně méně pravděpodobné než u perorálních kortikosteroidů. Mezi možné systémové účinky patří: Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, suprese nadledvin, růstová retardace u dětí a dospívajících, snížená kostní denzita, katarakta, glaukom a vzácněji různé psychologické nebo behaviorální účinky, včetně psychomotorické hyperaktivity, poruch spánku, úzkosti, deprese nebo agrese (hlavně u dětí). Dávku inhalačního kortikosteroidu je tudíž nutné titrovat na nejnižší dávku zajišťující kontrolu příznaků astmatu.

Dlouhodobá léčba pacientů vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů může vést k supresi nadledvin a akutní adrenální krizi. Děti a dospívající mladší 16 let užívající inhalačně vyšší, než doporučené dávky beklometason-dipropionátu mohou mít zvláště zvýšené riziko. Situace, které by mohly potenciálně vést k akutní adrenální krizi, zahrnují trauma, operaci, infekci nebo jakékoli rychlé snížení dávky. Úvodní příznaky jsou typicky vágní a mohou zahrnovat anorexii, bolesti břicha, pokles hmotnosti, únavu, bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, hypotenzi, sníženou úroveň vědomí, hypoglykemii a záchvaty. Další krytí systémovými kortikosteroidy je nutné zvážit během období spojených se stresem nebo plánovaným chirurgickým výkonem.

Pacienti převádění z perorálních na inhalační kortikosteroidy mohou mít po významnou dobu přetrvávající zvýšené riziko narušené adrenální rezervy. Vyšší riziko mohou mít také pacienti, kteří vyžadovali vysokou akutní kortikosteroidní terapii v minulosti nebo podstoupili delší léčbu vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů. Na tuto možnost reziduálního poškození je nutné vždy myslet v akutních případech a plánovaných situacích, které budou pravděpodobně spojené se stresem, a je nutné zvážit vhodnou kortikosteroidní léčbu. Rozsah adrenálního poškození může před plánovanými zákroky vyžadovat konzultaci se specialistou.

Combair Nexthaler je nutné podávat s opatrností u pacientů s aktivní nebo latentní plicní tuberkulózou, mykotickými a virovými infekcemi v dýchacích cestách.

Combair Nexthaler je nutné používat opatrně (může zahrnovat sledování) u pacientů se srdečními arytmiemi, hlavně atrioventrikulární blokádou třetího stupně a tachyarytmiemi, idiopatickou subvalvulární aortální stenózou, hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, ischemickou chorobou srdeční, závažným srdečním selháním, závažnou arteriální hypertenzí a aneuryzmatem.

Při léčbě pacientů se známým nebo suspektním prodloužením intervalu QTc, kongenitálním nebo farmakogenním (QTc >0,44 s), je nutné postupovat také opatrně. Samotný formoterol může indukovat prodloužení intervalu QTc.

Opatrně je také nutné postupovat při použití přípravku Combair Nexthaler u pacientů s thyreotoxikózou, diabetem mellitem, feochromocytomem a neléčenou hypokalémií.

Důsledkem terapie beta₂-agonisty může být potenciálně závažná hypokalémie. Zvláštní pozornost je nutná u závažného astmatu, protože hypoxie může tento účinek potencovat. Hypokalémie může být také akcentována souběžnou terapií jinými léky, které mohou hypokalémii vyvolávat, jako např. deriváty xantinu, steroidy a diuretika (viz část 4.5). U nestabilního astmatu, kdy lze používat několik „záchranných“ bronchodilatátorů, je také nutné postupovat opatrně. V takových situacích doporučujeme sledovat sérové hladiny draslíku.

Inhalace formoterolu může vést ke zvýšení glykemie. Z toho důvodu je u pacientů s diabetem nutné pečlivě sledovat glykemii.

Pokud je plánována anestezie halogenovanými anestetiky, je nutné zabránit podání přípravku Combair Nexthaler po dobu minimálně 12 hodin před zahájením anestezie, jelikož hrozí srdeční arytmie.

Pacientům je třeba doporučit, aby si po inhalaci předepsané dávky vypláchli ústa, vykloktali vodou nebo si vyčistili zuby kartáčkem a minimalizovali tak riziko orofaryngeálních mykotických infekcí a dysfonie.

Léčivý přípravek obsahuje laktózu. Laktóza obsahuje malé množství mléčných bílkovin, které mohou způsobit alergické reakce. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Porucha zraku

U systémového i lokálního použití kortikosteroidů může být hlášena porucha zraku. Pokud se u pacienta objeví symptomy, jako je rozmazané vidění nebo jiné poruchy zraku, má být zvaženo odeslání pacienta k očnímu lékaři za účelem vyšetření možných příčin, mezi které patří katarakta, glaukom nebo vzácná onemocnění, např. centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), která byla hlášena po systémovém i lokálním použití kortikosteroidů.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Beklometason-dipropionát prochází velice rychlým metabolismem esterázovými enzymy.

Beklometason je méně závislý na metabolismu CYP3A než některé jiné kortikosteroidy a obecně jsou interakce nepravděpodobné. Nelze však zcela vyloučit riziko systémových účinků při konkomitantním použití silných inhibitorů CYP3A (např. ritonavir, cobicistat) a z toho důvodu je při použití takových látek nutné příslušné sledování.

Farmakodynamické interakce

Astmatici nesmí užívat žádné beta-blokátory (včetně očních kapek). Pokud budou ze závažných důvodů podávány beta-blokátory, účinek formoterolu bude snížen nebo zcela zrušen.

Použití jiných beta-adrenergických léků může mít potenciálně aditivní účinky. Z toho důvodu je při léčbě teofylinem nebo jinými beta-mimetiky předepisovanými společně s formoterolem nutné postupovat opatrně.

Souběžná léčba chinidinem, disopyramidem, prokainamidem, fenothiaziny, určitými antihistaminiky (např. tefrenadinem), inhibitory monoaminoxidázy a tricyklickými antidepresivy může prodloužit interval QTc a zvýšit riziko komorových arytmií.

Kromě toho mohou L-dopa, L-thyroxin, oxytocin a alkohol narušit srdeční toleranci vůči beta₂-sympatomimetikům.

Souběžná léčba inhibitory monoaminoxidázy, včetně látek s podobnými vlastnostmi jako např. furazolidon a prokarbazin, může vést k hypertenzním reakcím.

Pacienti postupující souběžnou anestezii halogenovanými uhlovodíky mají zvýšené riziko arytmií.

Souběžná léčba deriváty xantinu, steroidy nebo diuretiky může potencovat hypokalemické účinky beta₂-agonistů (viz bod 4.4). Hypokalémie může zvýšit predispozici na arytmiie u pacientů léčených digitalisovými glykosidy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje pro člověka. Ve zvířecích studiích u potkanů byla přítomnost beklometason-dipropionátu ve vysokých dávkách v kombinaci spojena se sníženou fertilitou samic a embryotoxicitou (viz bod 5.3).

Těhotenství

Neexistují žádné relevantní klinické údaje o použití přípravku Combair Nexthaler u těhotných žen. Zvířecí studie používající kombinaci beklometason-dipropionátu a formoterolu prokázaly při vysoké systémové expozici známky reprodukční a fetální toxicity (viz bod 5.3). Vysoké dávky kortikosteroidů podávané březím zvířatům vedou k abnormalitám vývoje plodu, včetně rozštěpu patra a zpomalení nitroděložního růstu. Vzhledem k tokolytickým účinkům beta₂-sympatomimetik je nutné krátce před porodem postupovat zvláště opatrně. Formoterol se nedoporučuje k použití během těhotenství a hlavně na konci těhotenství nebo během porodu, ledaže by neexistovala žádná jiná (bezpečnější) zavedená alternativa.

Podání přípravku Combair Nexthaler během těhotenství je vhodné zvážit pouze za předpokladu, že očekávané benefity převáží potenciální rizika.

Kojení Neexistují žádné relevantní klinické údaje o použití přípravku Combair Nexthaler během kojení u člověka.

I když nejsou k dispozici žádné údaje ze zvířecích studií, racionálně lze předpokládat, že beklometason-dipropionát se vylučuje do mléka jako jiné kortikosteroidy.

I když není známo, jestli formoterol prochází do lidského mateřského mléka, byl zjištěn v mléku kojících zvířat.

Podání přípravku Combair Nexthaler u kojících žen je vhodné zvážit pouze za předpokladu, že očekávané benefity převáží potenciální rizika. Je nutné rozhodnout, jestli přestat s kojením, nebo vysadit přípravek Combair Nexthaler. Je třeba zvážit benefit kojení pro dítě a benefit terapie pro ženu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Combair Nexthaler nemá žádný nebo má jenom minimální vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí reakcí je třes. Ve 12týdenním klinickém hodnocení s přípravkem Combair Nexthaler byl třes pozorován pouze u nejvyššího dávkovacího režimu (2 inhalace 2x denně). Rozvinul se nejčastěji na začátku léčby a měl mírnou intenzitu. Žádný pacient nebyl kvůli třesu z klinického hodnocení vyřazen.

Klinická hodnocení – zkušenosti u pacientů s astmatem

Bezpečnost přípravku Combair Nexthaler byla hodnocena v klinických hodnoceních s aktivní kontrolou a kontrolou placebem, ve kterých bylo 719 pacientům ve věku 12 let a starších s astmatem různé závažnosti podáno léčivo. Incidence nežádoucích účinků v tabulce níže se vztahuje k pacientům s astmatem ve věku 12 let a starších a je založena na bezpečnostních zjištěních dvou pivotních klinických hodnocení, kde byl Combair Nexthaler podáván v dávkách doporučovaných v tomto souhrnu údajů o přípravku po dobu 8 až 12 týdnů. V klinických hodnoceních s přípravkem Combair Nexthaler nebyly pozorovány žádné psychiatrické poruchy, jsou však zařazeny do tabulky jako potenciální účinek skupiny inhalačních kortikosteroidů.

Nežádoucí účinky spojené s beklometason-dipropionátem a formoterolem podávaných ve fixní kombinaci (Combair Nexthaler) jsou uvedené níže v seznamu podle orgánových tříd. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$) a velmi vzácné ($<1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Nasofaryngitida	Méně časté
	Ústní kandidóza	Méně časté
	Pneumonie (u pacientů s CHOPN)	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypertriglyceridémie	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese, agresivita, behaviorální změny (především u dětí)	Frekvence není známa
Poruchy oka	Rozmazané vidění (viz také bod 4.4.)	Frekvence není známa
Poruchy nervového systému	Třes	Časté
	Bolest hlavy	Méně časté
Srdeční poruchy	Tachykardie	Méně časté
	Sinusová bradykardie	Méně časté
	Angina pectoris	Méně časté
	Ischemie myokardu	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Podráždění hrdla, exacerbace astmatu	Méně časté
	Dyspnoe	Méně časté

	Orofaryngeální bolest	Méně časté
	Dysfonie	Méně časté
	Kašel	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava	Méně časté
	Podrážděnost	Méně časté
Vyšetření	Prodloužení QT podle elektrokardiogramu	Méně časté
	Snížená hladina volného kortizolu v moči	Méně časté
	Snížená hladina kortizolu v krvi	Méně časté
	Zvýšená kalémie	Méně časté
	Zvýšená glykemie	Méně časté
	Opožděný nárůst kmitu R na elektrokardiogramu	Méně časté

Mezi pozorované nežádoucí účinky typicky spojené s formoterolem patří: třes, bolesti hlavy, tachykardie, sinusová bradykardie, angina pectoris, ischemie myokardu, prodloužení QT.

Mezi pozorované nežádoucí účinky typicky spojené s beklometason-dipropionátem patří: nasofaryngitida, ústní kandidóza, dysfonie, podráždění krku, iritabilita, snížená hladina volného kortizolu v moči, snížená hladina kortizolu v krvi, zvýšená glykemie.

Další nežádoucí účinky nepozorované v rámci klinického použití přípravku Combair Nexthaler, ale typicky spojené s inhalačním podáním beklometason-dipropionátu jsou ústní mykózy a pneumonie. Během terapie inhalačními kortikostereoidy byly vzácněji pozorovány poruchy chuti.

Opatření za účelem minimalizace ústních mykóz, ústní kandidózy a dysfonie naleznete v bodu 4.4.

Systémové účinky inhalačních kortikosteroidů (např. beklometason-dipropionát) se mohou rozvinout hlavně při podání ve vysokých dávkách předepisovaných po delší období. Mohou zahrnovat

následující: Cushingův syndrom, Cushingoidní rysy, supresi nadledvin, sníženou kostní minerálovou denzitu, růstovou retardaci u dětí a dospívajících, kataraktu a glaukom (viz také bod 4.4).

Další nežádoucí účinky nebyly u terapeutických dávek přípravku Combair Nexthaler v klinické praxi pozorovány, jsou však typicky spojené s podáváním beta₂-agonistů, jako je např. formoterol: palpitace, fibrilace síní, komorové extrasystoly, tachyarytmie, potenciálně závažná hypokalémie a zvýšení/snížení krevního tlaku. Insomnie, závratě, neklid a úzkost byly vzácněji hlášeny během inhalační terapie formoterolem. Formoterol může také způsobovat svalové křeče a myalгии.

Byly také hlášené reakce z přecitlivělosti, včetně vyrážky, kopřivky, svědění, zarudnutí a otoku očí, obličej, rtů a hrdla (angioedém).

Podobně jako u jiných inhalačních terapií se může vyskytnout po podání dávky paradoxní bronchospasmus projevující se okamžitým zvýšením sípání, kašlem a dyspnoí (viz také bod 4.4).

Pediatrická populace

Nejsou k dispozici žádné informace o bezpečnosti přípravku Combair Nexthaler u dětí mladších 11 let. Dostupné jsou pouze omezené informace pro dospívající ve věku 12 až 17 let. Ve 12týdenním randomizovaném klinickém hodnocení u dospělých a dospívajících dostalo 162 dospívajících ve věku 12 až 17 let se středně závažným až závažným astmatem přípravek Combair Nexthaler nebo příslušný inhalační roztok v tlakovém aplikátoru, 1 nebo 2 inhalace 2x denně. Frekvence, typ a závažnost nežádoucích lékových reakcí se u dospívajících a dospělých nelišily.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nejvyšší doporučená dávka přípravku Combair Nexthaler v jednom podání jsou 2 inhalace. U pacientů s astmatem byly hodnoceny 4 kumulativní inhalace přípravku Combair Nexthaler (celková dávka beklometason-dipropionátu 400 mikrogramů, formoterolu 24 mikrogramů podaná v jedné dávce). Kumulativní léčba nevedla k abnormálním klinicky relevantním účinkům na životní funkce a nebyly pozorovány závažné ani těžké nežádoucí reakce (viz také bod 4.8).

U inhalačního roztoku v tlakovém aplikátoru byly u pacientů s astmatem hodnoceny inhalované dávky s až 12 kumulativními aktivacemi (celková dávka beklometason-dipropionátu 1 200 mikrogramů, formoterolu 72 mikrogramů). Kumulativní léčba nevedla k abnormálním účinkům na životní funkce a nebyly pozorovány závažné ani těžké nežádoucí reakce.

Nadměrné dávky formoterolu mohou vést k účinkům typickým pro beta₂-agonisty, jako jsou: nauzea, zvracení, bolesti hlavy, třes, somnolence, palpitace, tachykardie, komorové arytmie, prodloužení intervalu QTc, metabolická acidóza, hypokalémie, hyperglykemie.

V případě předávkování formoterolem je indikována podpurná a symptomatická léčba. Závažné případy je třeba hospitalizovat. Lze zvážit použití kardioselektivních beta-blokátorů. V takovém případě je nutné postupovat zvláště opatrně, jelikož použití beta-blokátorů může vyvolat bronchospasmus. Je třeba sledovat sérovou hladinu draslíku.

Akutní inhalace dávek beklometason-dipropionátu přesahujících doporučenou hodnotu může vést k dočasné supresi nadledvinových funkcí. Tato změna nevyžaduje akutní zásah, jelikož se nadledvinové funkce obnoví za několik dní, co lze ověřit podle plazmatické hladiny kortizolu. U těchto pacientů je potřeba pokračovat v léčbě v dávce dostatečné pro kontrolu astmatu.

Chronické předávkování inhalovaným beklometason-dipropionátem: riziko suprese nadledvin (viz bod 4.4). Může být nutné sledovat adrenální rezervu. V léčbě je třeba pokračovat v dávce dostatečné pro kontrolu astmatu.

Jednorázové supraterapeutické dávky beklometason-dipropionátu do 800 mikrogramů a do 48 mikrogramů formoterolu podané pomocí aplikátoru Combair Nexthaler jsou obecně bezpečné a dobře tolerované.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: adrenergní přípravky, inhalační přípravky: formoterol a jiná léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest.

ATC kód: R03AK08.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Přípravek Combair Nexthaler obsahuje beklometason-dipropionát a formoterol ve formulaci jako suchý prášek, díky čemu vzniká extra jemný (extra-fine) aerosol s průměrným hmotnostním mediánovým aerodynamickým průměrem (MMAD) v rozmezí 1,4 až 1,5 mikrometru a s ko-depozicí dvou komponent. Aerosolové částičky přípravku Combair Nexthaler jsou v průměru mnohem menší než částičky obsažené v jiných non-extra-fine formulacích přípravků.

Studie ukládání radiofarmaka u dospělých pacientů prokázaly, že vysoký podíl léku (odhadem 42 % nominální dávky) se ukládá v plicích s homogenním uložením v dýchacích cestách. Tyto charakteristiky aplikace podporují použití nízké dávky kortikosteroidu se zvýšenými lokálními farmakodynamickými účinky, které jsou prokazatelně ekvivalentní příslušnému inhalačnímu roztoku v tlakových aplikátorech (viz *Klinické zkušenosti*).

Dvě látky obsažené v přípravku Combair Nexthaler mají odlišné mechanismy účinku. Také u této kombinace, podobně jako u jiných kombinací inhalačních kortikosteroidů a beta₂-agonistů, byly zjištěny aditivní účinky na snížení počtu exacerbací astmatu.

Beklometason-dipropionát

Beklometason-dipropionát podávaný inhalačně v doporučených dávkách má glukokortikoidní protizánětlivý účinek v plicích, což vede ke ztlumení příznaků a exacerbaci astmatu s méně závažnými nežádoucími účinky než při systémovém podání kortikosteroidů.

Formoterol

Formoterol je selektivní beta₂-agonista vedoucí k relaxaci bronchiální hladké svaloviny u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest. Bronchodilatační účinky nastupují rychle do 1 až 3 minut po inhalaci a trvají 12 hodin po podání dávky.

Klinické zkušenosti

Účinnost dvou komponent prášku k inhalaci Combair Nexthaler byla hodnocena ve třech samostatných klinických hodnoceních ve srovnání se 100 mikrogramy / 6 mikrogramy inhalačního roztoku v tlakových aplikátorech u pacientů se středně těžkým až těžkým persistentním astmatem. Celkově se v klinické praxi očekává srovnatelná účinnost obou typů inhalátorů u 1 i 2 inhalací 2x denně.

V jednom klinickém hodnocení bylo primárním cílem vyhodnocení účinnosti inhalační kortikosteroidní komponenty na bronchodilataci (FEV₁ před dávkou). Ke klinicky významnému zlepšení FEV₁ před dávkou došlo u 696 pacientů se středně těžkým až těžkým symptomatickým astmatem na konci 3měsíčního léčebného období ve srovnání s výchozími hodnotami s 1 inhalací 2x denně a 2 inhalacemi 2x denně u obou formulací přípravku. Došlo ke střednímu nárůstu na úrovni minimálně 250 ml. Mezi FEV₁ před dávkou u prášku k inhalaci Combair Nexthaler a inhalačním roztokem v tlakovém aplikátoru nebyl v žádné dávce pozorován klinicky relevantní rozdíl. U ranního PEF byla pozorována významná reakce na dávku. Statistická významnost pro odpověď na dávku nebyla dosažena u FEV₁ před dávkou. Parametry kompenzace astmatu jako ranní a večerní skóre příznaků astmatu a procentuální podíl dní bez příznaků se při srovnání výchozí úrovně a konce léčebného období významně zlepšily, hlavně u dvou vysokých dávek obou formulací přípravku.

V druhém klinickém hodnocení bylo primárním cílem stanovit účinnost komponenty Combair Nexthaler s dlouhodobým beta₂-adrenergním účinkem. V tomto klinickém hodnocení byla měřena bronchodilatace na začátku a až 12 hodin po podání jedné dávky sériovými spirometrickými hodnoceními FEV₁ (FEV₁ AUC během minimálně 80 % délky účinku formoterolu). Ve srovnání s placebem vedla jedna inhalace a čtyři inhalace obou účinných látek přípravku Combair Nexthaler k významnému zlepšení FEV₁ AUC₀₋₁₂. Obě dávky prášku k inhalaci Combair Nexthaler byly non-inferiorní k odpovídající dávce inhalačního roztoku v tlakovém aplikátoru. Statisticky významná odpověď na dávku byla pozorována u obou formulací mezi nízkou a vysokou dávkou.

Ve třetím klinickém hodnocení bylo po 4týdenním úvodním období léčby inhalačním roztokem beklometason-dipropionátu/formoterolu (fixní kombinace) v tlakovém aplikátoru, 1 inhalace 2x denně, randomizováno 755 kompenzovaných pacientů s astmatem do 8týdenní léčby stejným inhalátorem, práškem k inhalaci Combair Nexthaler nebo práškem k inhalaci se 100 mikrogramy beklometason-dipropionátu na dávku, vše podáváno jako 1 inhalace 2x denně. Primárním cílem byla změna středního ranního expiračního průtoku (PEF) při srovnání výchozí úrovně a celého léčebného období. Po 8 týdnech léčby nebyl pozorován žádný rozdíl v primárním cílovém parametru mezi dvěma kombinovanými inhalátory. Oba byly významně lepší než monoterapie beklometason-dipropionátem.

Nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi dvěma kombinovanými inhalátory v parametrech měřících příznaky, jako je např. skóre podle dotazníku kompenzace astmatu a počet dní bez použití záchranné léčby.

Proběhlo otevřené klinické hodnocení s placebem s cílem ověřit, že na inspirační průtok, který lze vytvořit přes inhalátor Nexthaler, nemají vliv věk pacienta, onemocnění a tíže onemocnění, a tudíž jsou všichni pacienti schopni prostředek aktivovat a tím si zajistit podání léčiva. Primární cílový parametr byl procentuální podíl pacientů v jednotlivých věkových skupinách a skupinách onemocnění schopných aktivovat inhalátor. Klinického hodnocení se účastnilo 89 pacientů ve věkovém rozmezí 5 až 84 let, včetně pacientů se středně těžkým a těžkým astmatem ($FEV_1 >60\%$, resp. $\leq 60\%$ podle predikce) a pacientů se středně těžkou nebo těžkou CHOPN, ($FEV_1 \geq 50\%$, resp. $<50\%$ podle predikce). Všichni pacienti, bez ohledu na věk, onemocnění nebo závažnost onemocnění, byli schopni vytvořit dostatečný inspirační průtok, který aktivoval inhalátor Nexthaler.

V dalším otevřeném klinickém hodnocení s placebem bylo prokázáno analýzou inspiračního profilu pomocí systému Combair Nexthaler, že pacienti s mírnou až těžkou CHOPN, bez ohledu na jejich funkční omezení, byli schopni prostředek efektivně aktivovat a používat.

Pediatriká populace

Evropská léková agentura poskytla odklad povinnosti předložit výsledky klinických hodnocení u astmatu s přípravkem Combair Nexthaler u věkových podskupin pediatriké populace 5 až 11 a 12 až 17 let.

V době přípravy dokumentu nebyly k dispozici žádné klinické zkušenosti s přípravkem Combair Nexthaler u dětí ve věku 5 až 11 let. Dostupné jsou pouze omezené informace pro dospívající ve věku 12 až 17 let.

Ve 3měsíčním randomizovaném klinickém hodnocení dostávalo 162 dospívajících ve věku 12 až 17 let s diagnózou středně těžkého až těžkého astmatu přípravek Combair Nexthaler nebo odpovídající inhalační roztok v tlakovém aplikátoru, 1 nebo 2 inhalace 2x denně. Změna FEV_1 před dávkou na konci léčby byla u dospívajících významnější než u dospělých.

Informace o pediatrikém použití naleznete také v bodech 4.2 a 4.8.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Beklometason-dipropionát

Beklometasondipropionát je pro-léčivo se slabou vazebnou afinitou vůči receptoru pro glukokortikoidy, který se hydrolyzuje esterázovými enzymy na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát s potentnější topickou protizánětlivou aktivitou ve srovnání s pro-léčivem beklometason-dipropionátem.

Absorpce, distribuce a metabolismus

Inhalačně podaný beklometason-dipropionát se rychle absorbuje plicemi: před absorpcí probíhá intenzivní konverze na aktivní metabolit beklometason-17-monopropionát esterázovými enzymy, které se nachází ve většině tkání. Systémová dostupnost aktivního metabolitu pochází z plic a z gastrointestinální absorpce spolykané dávky. Biologická dostupnost spolykaného beklometason-

dipropionátu je však zanedbatelná. Presystémová konverze na beklometason-17-monopropionát vede k absorpci části dávky v podobě aktivního metabolitu.

Se zvyšující se inhalovanou dávkou dochází k přibližně lineárnímu vzestupu systémové expozice. Absolutní biologická dostupnost po inhalaci z tlakového inhalátoru s odměřenou dávkou je přibližně 2 % nominální dávky nezměněného beklometason-dipropionátu a 62 % pro beklometason-17-monopropionát.

Po intravenózním podání jsou dispozice beklometason-dipropionátu a jeho aktivního metabolitu charakterizovány vysokou plazmatickou clearance (150, resp. 120 l/h), s malým distribučním objemem v rovnovážném stavu pro beklometason-dipropionát (20 l) a větší tkáňovou distribucí pro jeho aktivní metabolit (424 l). Metabolická dispozice beklometason-dipropionátu vede hlavně (82 %) ke vzniku jeho aktivního metabolitu beklometason-17-monopropionátu.

Vazba na plazmatické proteiny je středně vysoká (87 %).

Vylučování

Fekální vylučování je hlavní cestou eliminace beklometason-dipropionátu zejména v podobě polárních metabolitů. Renální vylučování beklometason-dipropionátu a jeho metabolitů je zanedbatelné. Poločasy terminální eliminace jsou 0,5 h pro beklometason-dipropionát a 2,7 h pro beklometason-17-monopropionát.

Zvláštní populace

Farmakokinetika beklometason-dipropionátu u pacientů s **renální nebo jaterní dysfunkcí** nebyla předmětem studií. Jelikož však beklometason-dipropionát prochází velice rychlým metabolismem esterázovými enzymy přítomnými ve střevní tekutině, séru, plicích a játrech za vzniku polárnějších produktů beklometason-21-monopropionátu, beklometason-17-monopropionátu a beklometasonu, jaterní dysfunkce pravděpodobně nepovede ke změně farmakokinetiky a bezpečnostního profilu beklometason-dipropionátu.

Jelikož beklometason-dipropionát nebo jeho metabolity nebyly zjištěny v moči, u pacientů s renální dysfunkcí se neočekává zvýšení systémové expozice.

Formoterol

Absorpce a distribuce

Po inhalaci se formoterol absorbuje z plic a z gastrointestinálního traktu. Frakce, která se po inhalaci spolkně po podání pomocí inhalátoru (MDI) může kolísat mezi 60 % - 90 %.

Nejméně 65 % frakce, která je spolknutá, se absorbuje z gastrointestinálního traktu. Nejvyšší koncentrace nezměněné látky v plasmě je dosaženo za 30 minut až za 1 hod po perorálním podání.

Na plazmatické proteiny se váže 61 až 64 % (34 % na albuminy); při terapeutickém dávkování nejsou vazebná místa saturována. Eliminační biologický poločas po perorálním podání byl určen na 2 až 3 hodiny. Absorpce formoterolu po inhalaci 12 až 96 µg formoterol-fumarátu je v závislosti na dávce lineární.

Biotransformace

Formoterol se primárně metabolizuje přímou konjugací na fenolovou hydroxylovou skupinu. Konjugace s kyselinou glukuronidovou metabolit inaktivuje. Další cesta biotransformace je O-demetylace na fenolovou 2-hydroxylovou skupinu s následnou konjugací.

Isoenzymy cytochromu CYP450 (CYP2D6, CYP2C19 a CYP2C9) se podílejí na O-demetylací formoterolu. Hlavním místem metabolizace jsou tedy játra. Formoterol v terapeuticky relevantních koncentracích neinhibuje CYP450.

Eliminace

Kumulativní exkrece formoterolu se po jednorázovém inhalačním podání zvyšuje z práškového inhalátoru lineárně v rozmezí dávek 12 – 96 µg. Průměrně je vyloučeno 8 % podané dávky jako nezměněný formoterol a 25 % jako celkový formoterol. Na základě plasmatické koncentrace měřené po inhalaci jednotlivé dávky 120 µg 12 zdravým dobrovolníkům byl určen střední terminální eliminační poločas na 10 hodin. (R,R)- a (S,S)-enantioméry představují kolem 40 % a 60 % nezměněné látky vylučované do moče. Relativní proporce dvou enantiomerů zůstává ve studovaném dávkovém rozmezí konstantní a akumulace těchto enantiomerů po opakovaných dávkách nebyla zjištěna.

Po podání perorální dávky (od 40 do 80 µg) bylo u zdravých dobrovolníků v moči zjištěno 6 – 10 % nezměněné látky a 8 % látky ve formě glukuronidu.

Celkově 67 % perorálně podané dávky formoterolu je vylučováno do moče (hlavně jako metabolity) a zbytek je vylučováno stolicí. Renální clearance formoterolu je 150 ml/min.

Zvláštní populace

Jaterní/renální postižení: farmakokinetika formoterolu u pacientů s jaterním nebo renálním postižením nebyla hodnocena.

Klinické zkušenosti

Systémová expozice beklometason-dipropionátu a formoterolu v kombinaci byla porovnána s jednotlivými složkami. Nebyly zjištěny žádné známky farmakokinetických nebo farmakodynamických (systémových) interakcí mezi beklometason-dipropionátem a formoterolem.

Farmakokinetika prášku k inhalaci Combair Nexthaler byla srovnána s farmakokinetikou odpovídajícího inhalačního roztoku v tlakovém aplikátoru. Analýza steroidní komponenty byla zaměřena na beklometason-17-monopropionát, hlavní aktivní metabolit beklometason-dipropionátu.

Systémová absorpce a metabolismus beklometason-dipropionátu byly rychlé a C_{max} byla dosažena 5 minut po podání dávky u obou léceb, ale byla vyšší (+68 %) u prášku k inhalaci přípravku Combair Nexthaler. AUC_t byla asi 3x vyšší po inhalaci přípravku Combair Nexthaler přes inhalátor Nexthaler ve srovnání s inhalačním roztokem v tlakovém aplikátoru. C_{max} pro beklometason-17-monopropionát, hlavní aktivní metabolit představující asi 82 % celkové hladiny v krvi, byla dosažena v průměru po 30 minutách při použití systému Nexthaler a po 15 minutách po použití inhalačního roztoku v tlakovém aplikátoru. Plasmatická koncentrace beklometason-17-monopropionátu byla nižší (C_{max} -49 % a AUC_t -29 %) po inhalaci prášku k inhalaci než u inhalačního roztoku v tlakovém aplikátoru. Po inhalaci přípravku Combair Nexthaler pomocí inhalátoru Nexthaler byla maximální koncentrace (C_{max}) formoterolu dosažena do 5 minut a byla vyšší (+47 %) pro prášek k inhalaci, kdežto celková expozice (AUC_t) byla u obou terapií srovnatelná.

V jednom klinickém hodnocení bylo analyzováno relativní dodání do plic prostřednictvím blokády pomocí aktivního uhlí s cílem vyloučit absorpci léčiva z gastrointestinálního traktu. Byl použit schválený spacer AeroChamber Plus pro referenční přípravek (inhalační roztok v tlakovém aplikátoru). Za těchto podmínek se Nexthaler a inhalační roztok v tlakovém aplikátoru ukázaly jako ekvivalentní pro AUC_t beklometason-17-monopropionátu i formoterolu (poměr pro prášek k inhalaci / inhalační roztok v tlakovém aplikátoru a 90% intervaly spolehlivosti spadaly do rozmezí 80–125 %). C_{max} beklometason-17-monopropionátu však byla nižší (-38 %) po inhalaci pomocí systému Nexthaler.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje individuálních komponent přípravku Combair Nexthaler založené na konvenčních studiích farmakologie bezpečnosti a toxicity po opakovaném podání neodhalují žádná speciální rizika pro člověka. Profil toxicity kombinace ukazuje, že jednotlivé komponenty nevedou ke zvýšení toxicity nebo neočekávaným zjištěním.

Reprodukční studie u potkanů prokázaly účinky závislé na dávce. Přítomnost beklometason-dipropionátu ve vysokých dávkách byla spojena se sníženou fertilitou samic, sníženým počtem implantací a embryofetální toxicitou. Vysoké dávky kortikosteroidů podávané březím zvířatům vedou k abnormalitám fetálního vývoje, včetně rozštěpu patra a zpomalení nitroděložního růstu. Je pravděpodobné, že účinky pozorované u kombinace beklometason-dipropionát/formoterol byly způsobené beklometason-dipropionátem. Tyto účinky byly pozorovány pouze u vysoké systémové expozice aktivnímu metabolitu beklometason-17-monopropionátu (více než 200násobek očekávané plazmatické hladiny u pacientů). Kromě toho byly ve zvířecích studiích pozorovány delší trvání gestace a porodu, vliv, který lze připsat známým tokolytickým účinkům beta₂-sympatomimetik. Tyto účinky byly pozorovány u hladin formoterolu v plazmě samic nižších než hladiny očekávané u pacientů léčených přípravkem Combair Nexthaler.

Studie genotoxicity provedené s kombinací beklometason-dipropionát/formoterol neprokazují mutagenní potenciál. S navrhovanou kombinací nebyly provedeny žádné studie karcinogenity. Zvířecí údaje hlášené pro individuální složky nesvědčí pro žádné potenciální riziko karcinogenity u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy (který obsahuje malé množství mléčných proteinů)
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření foliového sáčku je nutné léčivý přípravek použít do 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Inhalátor vyjměte z foliového sáčku až krátce před prvním použitím.

Před prvním otevřením foliového sáčku:
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

Po prvním otevření foliového sáčku:
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Jedno balení obsahuje 1, 2 nebo 3 inhalátory Nexthaler, každý z nich obsahuje 1,50 g nebo 2,22 g prášku k inhalaci a poskytuje 120 inhalací nebo 180 inhalací. Inhalátor je uložen v tepelně uzavřeném ochranném vaku (fóliovém sáčku) vyrobeném z PET/Al/PE (polyetylentereftalát/hliník/polyetylen) nebo PA/Al/PE (polyamid/hliník/polyetylen).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Combair Nexthaler je vícedávkový inhalační prostředek. Inhalátor se skládá z obalu ze spodního krytu s okénkem zobrazujícím zbývajícím počet dávek a zabudovaným krytem. Po otevření krytu, kterým se také pohání mechanismus počítadla dávek, se odhalí náustek, přes který se léčivo inhaluje. Spodní kryt a náustek jsou vyrobeny z akrylonitrilbutadienstyrenu a kryt je vyroben z polypropylenu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Gonzagagasse16/16, 1010 Vídeň, Rakousko

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

14/266/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25.4.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 4. 2019